Encyclopédie Médico-Chirurgicale 11-902-A-10

Catécholamines et autres sympathomimétiques directs

M Galinier
C Baixas
P Rougé

Résumé. – Les catécholamines et les sympathomimétiques directs de synthèse sont des molécules stimulant directement les récepteurs catécholaminergiques. Leur structure dérive de la bêtaphényléthylamine. Selon la présence de certains radicaux, les molécules ont une sélectivité particulière pour les récepteurs alpha, bêta ou dopaminergiques qui conditionne leur spécificité clinique. Les catécholamines possèdent globalement des effets cardiaques inotropes, chronotropes, dromotropes, lusitropes et bathmotropes positifs. L'action inotrope est essentiellement liée à une stimulation des récepteurs bêta entraînant la formation d'acide adénosine monophosphorique cyclique intracellulaire, à l'origine d'une augmentation de la concentration de calcium libre intracellulaire, disponible pour réagir avec les protéines contractiles. Les effets vasculaires sont dominés par la stimulation alpha-adrénergique à l'origine d'une majoration du tonus vasoconstricteur. L'effet vasodilatateur de la stimulation bêta-adrénergique est mis à profit pour améliorer la vascularisation locorégionale. En fonction des circonstances cliniques, chocs cardiogéniques ou périphériques, on peut avoir recours à des agents stimulant préférentiellement les différents types de récepteurs. La dobutamine reste l'inotrope positif de première intention dans l'insuffisance cardiaque aiguë. Dans les chocs vasoplégiques, on peut avoir recours à la dopamine ou à la noradrénaline. La dopexamine est utilisée préférentiellement en périopératoire. Quant à l'adrénaline, elle reste l'amine de référence face à un arrêt cardiaque.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : catécholamines, récepteurs adrénergiques, noradrénaline, adrénaline, dobutamine, dopamine, dopexamine, insuffisance cardiaque aiguë, choc septique, effets hémodynamiques.

Introduction

Les catécholamines et les sympathomimétiques directs de synthèse agissent en stimulant directement les récepteurs catécholaminergiques. Naguère, la fréquence et l'importance des effets secondaires des catécholamines naturelles limitaient leur emploi aux situations hémodynamiques gravissimes où ces drogues représentaient le dernier recours thérapeutique. Actuellement, les sympathomimétiques directs de synthèse, de mécanisme d'action plus spécifique au niveau des nombreux récepteurs catécholaminergiques individualisés, diminuant leurs effets secondaires, constituent le traitement de base, par voie veineuse, des défaillances cardiaques aiguës. En revanche, le développement de β-stimulants adrénergiques en traitement de fond de l'insuffisance cardiaque n'a pas abouti à la commercialisation de nouveaux agents inotropes actifs par voie orale, en raison de leur perte d'efficacité hémodynamique en traitement chronique, secondaire au phénomène de *down-regulation* des récepteurs β-myocardiques, et d'une tendance à la surmortalité.

Structure chimique et relation structure-activité des sympathomimétiques

Les amines sympathomimétiques dérivent de la bêtaphényléthylamine qui est constituée par un cycle benzénique et une chaîne éthylamine. Les catécholamines sont caractérisées par la présence dans leur formule chimique de deux radicaux hydroxyles sur le cycle benzénique. Le chaînon des deux atomes de carbone α et β unissant le cycle benzénique au radical amine détermine l'activité sympathomimétique. La sélectivité β est accrue par la transformation de la fonction amine primaire en fonction amine secondaire par alkylation. La présence d'un radical amine isopropyle assure l'activité mixte β1 et β2 prédominante. L'absence de radical hydroxyle en position 3 ou 4 du cycle phényle réduit l'activité β. La sélectivité β2 est favorisée par la présence d'un radical alkyle sur l'amine et de groupes hydroxyle en positions 3 et 5 sur le cycle phényle. La sélectivité α est réduite par l'absence de radicaux hydroxylés et la présence de radicaux non hydroxylés sur le cycle phényle. La stimulation α prédomine quand le cycle benzénique est remplacé. Toutefois, ces variations n'expliquent pas toutes les différences dans la sélectivité. Les radicaux hydroxyle du cycle phényle et du carbone β diminuent la liposolubilité des molécules et l'action stimulante centrale est ainsi réduite. La présence d'un groupe méthyle sur le carbone α favorise l'absorption intestinale et la durée d'action des molécules, car elle bloque l'action catabolitique de la monoamine oxydase (MAO).

Mécanismes d'action

EFFETS SUR LE CŒUR ET LES VAISSEAUX

Sur le cœur, les catécholamines possèdent globalement des effets inotropes, chronotropes, dromotropes et bathmotropes positifs mais, sur chacune des structures cardiaques, leurs effets sont beaucoup plus nuancés. Dans le nœud sino-auriculaire, l'accentuation de la pente de la phase 4 de la dépolarisation entraîne un effet chronotrope positif relativement lent à se manifester. Dans la

Michel Galinier : Professeur des Universités de cardiologie, praticien hospitalier.
Cécile Baixas : Chef de clinique des Universités, assistant des Hôpitaux.
Unité de soins intensifs et de réanimation cardiologique, fédération des services de cardiologie.
Pierre Rougé : Praticien hospitalier, anesthésie-réanimation, service de chirurgie cardiovasculaire.
Centre hospitalier universitaire Rangueil, 1, avenue Poulhès, 31400 Toulouse, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Galinier M, Baixas C et Rougé P. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Cardiologie, 11-902-A-10, 2001, 13 p.

Tableau I. – Effets des principales catécholamines sur les récepteurs adrénergiques.

Catécholamines	Effet α	Effet β1	Effet β2	Effet DA1	Effet DA2
Dopamine : - 0 à 3 µg/kg/min - 3 à 10 µg/kg/min - 10 à 20 µg/kg/min	 0 + ++	 0 ++ ++	 0 + +	 +++ ++ +	 +++ ++ +
Adrénaline	+++	++	+++	0	0
Noradrénaline	+++	++	+	0	0
Dobutamine	+	+++	++	0	0
Dopexamine	0	+	+++	++	+
Phényléphrine	++	0	0	0	0

DA : dopaminergique.

jonction auriculoventriculaire, la stimulation sympathique raccourcit le temps de conduction. À l'électrocardiogramme (ECG), l'espace PR se réduit essentiellement par action sur l'intervalle auriculohisien et peu par effet sur la jonction His-ventricule. Les cellules des régions supérieures du nœud auriculoventriculaire sont plus affectées, avec réduction des périodes réfractaires, que celles des régions inférieures du nœud. Dans les voies de conduction intraventriculaires, les catécholamines augmentent la fréquence de dépolarisation des cellules automatiques en intervenant sur la fuite potassique à la période de dépolarisation diastolique.

Les agonistes β-adrénergiques produisent leur action inotrope par une stimulation des récepteurs β1, ce qui conduit à augmenter l'activité de l'adénylcyclase membranaire et donc la formation d'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc) intracellulaire responsable de l'augmentation de la concentration du calcium libre intracellulaire, disponible pour réagir avec les protéines contractiles de manière à renforcer la puissance de la contraction myocardique. Les catécholamines pourraient également augmenter la contraction myocardique par le biais des récepteurs β2 et α1, ces mécanismes pourraient devenir plus importants au sein d'un cœur défaillant où les récepteurs β1 subissent des mécanismes régulateurs diminuant leur influence.

Sur les cellules myocardiques auriculaires et ventriculaires, les substances β-agonistes exercent un effet inotrope positif dose-dépendant. Cet effet se produit de façon directe par augmentation des flux entrants lents de sodium, mais surtout de calcium qui devient disponible pour activer la contraction des protéines (actine-myosine). L'effet inotrope est plus marqué sur le cœur gauche que sur le cœur droit.

Dans les vaisseaux, la stimulation sympathique est à l'origine du tonus vasoconstricteur. En fait, il existe à ce niveau trois types de récepteurs : les récepteurs α-vasoconstricteurs, les récepteurs β2-vasodilatateurs et les récepteurs DA1-dopaminergiques vasodilatateurs, rendant compte des effets différents des catécholamines en fonction de leurs concentrations et des territoires vasculaires intéressés.

RÉCEPTEURS ADRÉNERGIQUES

Il s'agit de systèmes membranaires chargés de transmettre une information externe vers l'intérieur de la cellule. C'est en 1948 que Ahlquist postula l'existence de deux sous-classes de récepteurs adrénergiques, les récepteurs α et β. Secondairement, deux sous-types de récepteurs α et β mais également dopaminergiques furent individualisés : α1/ α2, β1/β2 et DA1/DA2 *(tableau I)*.

■ *Récepteurs α-adrénergiques*

Les récepteurs α1, de siège postsynaptique, sont responsables de la vasoconstriction. Les récepteurs α2 sont, soit de siège présynaptique (sensibles aux fortes doses de noradrénaline) inhibant la libération de noradrénaline des neurones, soit de siège postsynaptique, leur stimulation a alors les mêmes conséquences vasculaires que celles des récepteurs α1 mais ils sont minoritaires par rapport à ces derniers. Schématiquement, le récepteur α2 est considéré comme ayant un rôle inhibiteur (inhibition de la libération de noradrénaline et de rénine) alors que le récepteur α1 a un rôle stimulant. Les récepteurs α2-adrénergiques sont classiquement couplés négativement à l'adénylate cyclase et semblent s'opposer aux récepteurs α1-adrénergiques activant la phospholipase C et le *turnover* des phosphatidyl-inositols. L'intervention d'autres mécanismes de transduction semble cependant possible. Ainsi, il a été démontré qu'une partie des effets médiés par les récepteurs α2-adrénergiques pouvait être liée à une modification de la perméabilité de canaux ioniques comme l'antiport sodium-proton. Cet aspect de la modification de la perméabilité cellulaire aux ions paraît essentiel au mécanisme d'action des catécholamines sur les cellules dépolarisables.

■ *Récepteurs β-adrénergiques*

Schématiquement, les récepteurs β1, de siège postsynaptique, prédominent dans le cœur, l'appareil juxtaglomérulaire (sécrétion de rénine) et le tissu adipeux. Les récepteurs β2, essentiellement de siège postsynaptique, prédominent dans les fibres musculaires lisses des vaisseaux, où ils sont vasodilatateurs, et des bronches, où ils sont bronchodilatateurs, et au niveau des lymphocytes. Il existe également des récepteurs β2-présynaptiques (sensibles aux fortes concentrations de noradrénaline) dont la stimulation augmente la libération de noradrénaline. En fait, les récepteurs β1 et β2 coexistent dans différents organes, y compris le cœur. Il existe cependant une variabilité dans la densité relative de ces récepteurs selon l'organe, l'espèce considérée, les individus et les situations. L'âge des sujets modifie peut-être le nombre et/ou l'affinité des récepteurs β d'un organe. Le rôle fonctionnel des récepteurs β2-myocardiques est encore discuté. Différents arguments suggèrent que leur rôle serait plus important pour le contrôle de l'automaticité (fréquence cardiaque), alors que les β1 seraient plus impliqués dans le contrôle de la contractilité. Ces résultats ne sont cependant pas constants ; dans l'insuffisance cardiaque notamment, on peut observer une diminution importante du nombre de récepteurs β1 dans les cellules ventriculaires myocardiques, avec un maintien du nombre des récepteurs β2 dont le pourcentage s'élève. Dans ces conditions, l'activation des récepteurs β2 de cellules myocardiques isolées par des agonistes sélectifs entraîne un effet inotrope positif égal à 60 % de celui de l'effet maximal obtenu sous isoprénaline. Les récepteurs β2 des lymphocytes circulants semblent être parfaitement représentatifs des récepteurs β2 du myocarde, alors qu'ils ne le sont que très peu des récepteurs β1 tissulaires ; cela explique leur intérêt comme témoins périphériques de l'évolution de densité ou d'affinité des récepteurs β2 myocardiques au cours de traitements ou dans des situations pathologiques.

Composition du récepteur

Le récepteur β-adrénergique comporte trois éléments :

– un site de reconnaissance ; il s'agit d'une glycoprotéine d'environ 64 000 Da constituée de 483 acides aminés pour le récepteur β1 et de

418 pour le β2, ancrée à la membrane cytoplasmique par sept boucles qui la traversent, la terminaison NH_2 se trouvant en extracellulaire et la terminaison COOH en intracellulaire ; il contient deux sites de glycosylation sur sa partie extracellulaire et au moins trois sites de phosphorylation intracellulaire offerts à des protéines kinases ;

– une protéine régulatrice G (nucléotide guanidique), stimulante (Gs) ou inhibitrice (Gi) ; il s'agit d'un ensemble complexe composé de trois sous-unités α, β et γ ; lorsque le site de reconnaissance du récepteur est activé par un agoniste, la protéine Gs régulatrice se dissocie (en présence d'acide guanosine triphosphate [GTP] et de magnésium) ; la sous-unité est alors activée et, en présence du complexe site récepteur-agoniste, elle stimule l'adénylcyclase ; la protéine régulatrice Gi est inhibitrice de l'unité catalytique et pourrait être activée par des récepteurs distincts tels les récepteurs α2 ; elle agirait par un mécanisme proche de celui de la protéine Gs ;

– une unité catalytique, l'adénylcyclase, responsable de la synthèse d'AMPc à partir de l'acide adénosine triphosphorique (ATP).

Régulation des récepteurs β-adrénergiques

Deux facteurs au moins contribuent à ce que l'adénylcyclase ne soit pas activée en permanence par la protéine Gs : d'une part, un agoniste doit occuper le site de reconnaissance du β-récepteur et, d'autre part, la sous-unité possède une activité GTP-asique métabolisant le GTP, qui lui est nécessaire pour être active, en acide guanosine diphosphorique. La protéine Gi joue certainement un rôle régulateur en contrepoint à la protéine Gs. En deçà de ces phénomènes de régulation propres à la structure et au fonctionnement intrinsèque du récepteur β, existent trois relais qui aboutissent à une gestion très stricte de la fonction β-adrénergique : un phénomène de rétrocontrôle négatif par le biais d'une phosphorylation quasi immédiate du récepteur par une protéine kinase activée par l'AMPc que synthétise l'adénylcyclase ; l'activation d'une *β-adrenoreceptor kinase* (BARK), spécifique, qui joue un rôle fondamental ; la phosphorylation du récepteur par une troisième kinase activée à partir du diacylglycérol, lui-même dérivé des phospholipides membranaires sous l'action d'une phospholipase activée par la stimulation d'un récepteur membranaire α1-adrénergique. Il existe ainsi un phénomène de balance entre la stimulation β-adrénergique d'une part, et α1 et α2 d'autre part.

Désensibilisation et « down-regulation » des récepteurs β-adrénergiques

La densité des récepteurs β-adrénergiques dans une membrane cellulaire n'est pas fixe mais varie en fonction du degré de stimulation ou de blocage de ces récepteurs. Ainsi, la densité des récepteurs β-adrénergiques au niveau du myocarde prélevé lors d'une greffe cardiaque chez des patients en insuffisance cardiaque terminale est diminuée d'environ 50 %. À cette diminution de densité des récepteurs β correspond une diminution des possibilités de stimulation de l'adénylcyclase par l'isoprénaline et une diminution proportionnelle de la réponse contractile myocardique. On admet aujourd'hui que la diminution de la densité des récepteurs β, ou *down-regulation*, dans l'insuffisance cardiaque est la conséquence d'une hyperstimulation catécholaminergique. La stimulation du récepteur entraîne l'activation de la BARK qui phosphoryle ce dernier, le récepteur est alors découplé de sa sous-unité régulatrice et internalisé (il passe entièrement à l'intérieur du sarcolemme) ; c'est la désensibilisation qui est un phénomène réversible. Il faut l'action d'une phosphatase cytoplasmique pour déphosphoryler le récepteur, ce qui lui permet de redevenir activable et de reprendre sa place dans la membrane cellulaire. Si la stimulation catécholaminergique continue, les récepteurs internalisés sont catabolisés ; c'est la *down-regulation* proprement dite, le retour à l'état initial imposant la synthèse de nouveaux récepteurs. Cette *down-regulation* des récepteurs β-myocardiques semble relativement sélective et touche essentiellement, au cours de l'insuffisance cardiaque, les récepteurs β1, le pourcentage de récepteurs β2 variant peu. Elle explique que, en administration prolongée, les β-mimétiques sont soumis quasi constamment à un phénomène d'échappement. Cette *down-regulation* survenant sous β-agonistes est cependant différente de celle existant à l'état basal chez l'insuffisant cardiaque ; en effet, elle intéresse non seulement les récepteurs β1, mais aussi les récepteurs β2-myocardiques. La mesure des récepteurs β1 et β2 de ventricules humains défaillants et transplantés ayant reçu des β-agonistes ou non montre une diminution significative à la fois des récepteurs β1 et des β2.

■ *Récepteurs dopaminergiques*

Les récepteurs dopaminergiques sont présents dans le système nerveux central et les tissus périphériques. Plusieurs sous-types ont été identifiés. Dans le système nerveux central, on distingue des récepteurs D1 activant une adénylcyclase en présence de GTP, inhibés par le lergotrile, présents dans le néostriatum, et des récepteurs D2 n'activant pas une adénylcyclase, stimulés par le lergotrile, inhibés par le sulpiride, le métoclopramide, la dompéridone, présents dans l'hypophyse où ils inhibent la sécrétion d'α-MSH (hormone stimulant les mélanocytes) et de prolactine ; les récepteurs D2 inhibent la libération de noradrénaline des synapses centrales. Dans les tissus périphériques, on distingue des récepteurs DA1, de siège postsynaptique, non liés à l'activité d'une adénylcyclase, responsables d'une vasodilatation artérielle, retrouvés dans les artères rénales, le glomérule, les artères mésentériques, coronaires, cérébrales, et des récepteurs DA2, de siège présynaptique, inhibant la libération des messages synaptiques et présents dans le cœur et les ganglions prévertébraux. Les récepteurs DA1 semblent différents des récepteurs D1 centraux alors que les récepteurs DA2 ne sont pas différents des récepteurs D2 centraux. Il pourrait ainsi exister un système orthosympathique dopaminergique assurant une innervation dopaminergique spécifique dans de multiples organes : tractus intestinal, organes génitaux, glandes endocrines et exocrines.

Sympathomimétiques d'activités α et β

Les catécholamines endogènes, l'adrénaline et la noradrénaline, possèdent une action inotrope positive, mais leur puissante propriété vasoconstrictrice, liée à la stimulation des récepteurs α vasculaires, limite leur utilisation à certains états de choc.

ADRÉNALINE

Catécholamine naturelle contenue dans la médullosurrénale, elle est le médiateur neurohormonal du système sympathique. Elle stimule les récepteurs α, β1 et β2.

■ *Pharmacocinétique*

L'adrénaline est inactive par voie orale car elle est inactivée au niveau de la muqueuse intestinale et du foie. Lente par voie sous-cutanée, la résorption est plus rapide après injection intramusculaire. Elle peut également être administrée par voie intratrachéale, bien que ce mode d'administration ne fasse pas l'unanimité [50, 53]. La demi-vie plasmatique est brève, de l'ordre de quelques minutes, ce qui nécessite une perfusion continue. L'action du médicament tend à s'épuiser, car l'adrénaline augmente sa propre clairance. Le taux sérique physiologique de l'adrénaline endogène se situe entre 24 et 74 pg/mL, les effets cardiaques apparaissant pour des taux de 50 à 125 pg/mL. L'inactivation est rapide et survient dans tout l'organisme, principalement dans le foie où les métabolites désaminés oxydés et métoxylés sont glycuroconjugués puis éliminés dans l'urine. Une faible partie est retrouvée non métabolisée dans l'urine.

■ *Propriétés pharmacodynamiques*

Effets hémodynamiques généraux

L'adrénaline, administrée par voie intraveineuse, produit une élévation du débit cardiaque. Ce résultat immédiat et fugace est obtenu par des modifications cardiaques (stimulation β1) et

vasculaires (stimulation β2 et α). L'augmentation du débit cardiaque s'accompagne d'une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique, proportionnelle à la dose injectée ; les faibles doses (0,1 µg/kg) entraînent plutôt une baisse de pression (stimulation β2). L'injection sous-cutanée, lentement résorbée du fait de l'action vasoconstrictrice locale de la drogue, produit une élévation moindre de la pression artérielle systolique et une baisse de la pression diastolique. Les variations des résistances vasculaires périphériques dépendent de la proportion des récepteurs α et β2 stimulés. Par voie intratrachéale, les concentrations plasmatiques mesurées après administration sont plus faibles à même posologie que par voie intraveineuse et ne s'accompagnent pas des mêmes variations tensionnelles [16, 51, 56, 58].

Effets cardiaques (β1)

– Effet inotrope positif, induisant une accélération de l'éjection, une augmentation du volume d'éjection systolique et de la consommation d'oxygène myocardique.

– Effet chronotrope positif, d'autant plus marqué que le rythme cardiaque initial est plus bas. La tachycardie résulte de la stimulation de tous les foyers d'automatisme dont la dépolarisation diastolique spontanée est accélérée. La tachycardie ne réduit pas le temps de remplissage diastolique, car l'adrénaline raccourcit la systole plus que la diastole. L'effet chronotrope positif, indépendant de l'effet dromotrope, se manifeste à tous les étages du tissu de conduction, mais l'adrénaline facilite surtout la conduction suprahisienne et peut réduire le degré d'un bloc auriculoventriculaire. L'adrénaline ne modifie pas, par elle-même, l'excitabilité des fibres musculaires atriales et ventriculaires dont le potentiel de repos reste stable. L'adrénaline réduit la durée de la dépolarisation cellulaire (phases 0, 1 et 2) ; le potentiel d'action est plus ample. La phase 3 de repolarisation est également plus courte ; la période réfractaire est donc brève, au bénéfice de l'action chronotrope et dromotrope. Dans les centres d'automatisme, la pente de la phase 4 de dépolarisation spontanée est accentuée ; en revanche, le potentiel de repos n'est pas modifié dans le tissu myocardique commun atrial et ventriculaire. Ainsi, l'action de l'adrénaline se traduit par une tachycardie, un raccourcissement de l'espace PR, une diminution de l'amplitude de l'onde T et un décalage plus ou moins important du segment ST.

Sur le cœur normal, l'adrénaline augmente le débit sanguin coronaire ; l'allongement de la diastole et l'élévation de la pression systolique favorisent la perfusion coronaire ; la vasodilatation coronaire est produite par les résidus du métabolisme myocardique et la stimulation β2.

Effets circulatoires régionaux

Ils dépendent de la réaction des fibres musculaires lisses vasculaires conditionnée par la proportion de récepteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs et par la dose administrée.

Dans le rein, l'adrénaline entraîne une vasoconstriction des artérioles de la corticale externe et une redistribution de la circulation au profit de la médullaire. Les résistances augmentent et le débit sanguin rénal baisse avec, pour conséquence, une baisse de la filtration glomérulaire.

Dans la peau et les muqueuses, l'adrénaline provoque également une vasoconstriction et une chute du débit sanguin avec pâleur et refroidissement des téguments.

Dans les muscles, elle produit une vasodilatation et une augmentation du débit sanguin. Cette action est biphasique en raison d'une stimulation retardée des récepteurs α.

La circulation cérébrale est augmentée aux fortes doses, mais les mécanismes d'autorégulation limitent cette action.

Dans la rate, au cours du choc septique, il semble que l'adrénaline entraîne une diminution du flux sanguin splanchnique et de la consommation en oxygène, augmentant la concentration en lactate au niveau de la veine hépatique [36, 43].

Effet sur l'appareil respiratoire

Par voie veineuse, l'adrénaline provoque une relaxation des fibres musculaires lisses des bronchioles (β2), assurant ainsi une augmentation de la capacité vitale et des débits expiratoires. Elle ne tarit pas les sécrétions glandulaires séreuses mais déclenche une sécrétion visqueuse. Elle inhibe la libération d'histamine mastocytaire (β2). À doses plus élevées (> 2,5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$), elle provoque une vasoconstriction bronchique (α) et une hypertension artérielle et veineuse pulmonaire liée à la vasoconstriction de ces vaisseaux et à l'augmentation du volume sanguin pulmonaire. Sous forme d'aérosol, l'action respiratoire de l'adrénaline est partiellement réduite à l'effet bronchodilatateur.

Effets métaboliques

L'adrénaline provoque une hyperglycémie par stimulation de la glycogénolyse hépatique (α et β) et musculaire (β), et de la néoglucogenèse : elle s'oppose à l'action de l'insuline dont elle augmente discrètement la sécrétion (β). Elle provoque également une lipolyse adipocytaire avec élévation du taux sanguin d'acides gras libres, de glycérol, de cholestérol et de phospholipides. Elle diminue la protéolyse musculaire et le taux sérique d'acides aminés (β), en particulier des acides aminés ramifiés. Elle fait apparaître une cétonémie d'origine hépatique mais surtout lipolytique et une hyperlactatémie avec élévation du rapport lactate/pyruvate. Elle augmente le métabolisme basal, de 20 à 30 %, par effet central amphétaminique et la consommation d'oxygène, ce qui en limite l'utilisation en cas d'ischémie coronarienne.

■ *Utilisation*

Présentation

L'adrénaline se présente sous forme de soluté injectable en ampoules à 0,25 mg, 1 mg et 5 mg.

Contre-indications

L'adrénaline est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle, d'insuffisance coronaire et de traitement par inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). En cas d'insuffisance ventriculaire gauche, elle doit être utilisée prudemment, en raison des risques de vasoconstriction artérielle.

Effets indésirables

L'adrénaline peut entraîner des troubles neuropsychiques, en général facilement calmés par le repos, des arythmies ventriculaires et des poussées hypertensives brutales mais brèves, parfois à l'origine d'accidents neurologiques qui peuvent être combattus par la phentolamine (Régitine®). L'usage de l'adrénaline est abandonné dans le traitement de première intention des chocs, excepté les chocs anaphylactiques, en raison de son effet rebond et des phénomènes de vasoconstriction rénale et splanchnique.

Interactions médicamenteuses

L'adrénaline diminue la résorption des anesthésiques locaux et augmente leur durée d'action. Son action est potentialisée par les IMAO.

Indications

- *Arrêt cardiaque en dehors de la fibrillation ventriculaire*

L'adrénaline par voie intraveineuse, associée au massage cardiaque externe et à la ventilation assistée, peut transformer l'asystolie vraie en rythme sinusal par deux mécanismes : stimulation myocardique directe par l'action inotrope et augmentation des résistances périphériques (action α) avec élévation de la pression artérielle, ce qui améliore la perfusion périphérique en particulier coronaire et rend plus efficace le massage cardiaque externe. Dans certains cas d'arrêt cardiaque en fibrillation ventriculaire (notamment à petite

maille), réfractaire à trois chocs au moins d'intensité maximale, l'administration d'adrénaline intraveineuse (toujours associée au massage externe et à la ventilation artificielle) peut, par l'amélioration de la pression de perfusion coronaire, faciliter la restauration d'un rythme sinusal après nouvelle cardioversion [26].

Concernant les posologies requises dans l'arrêt cardiaque, certains auteurs recommandent l'administration de doses importantes d'adrénaline intraveineuse (5 mg toutes les 3 minutes) au vu des résultats d'une étude récente européenne, multicentrique, contrôlée et randomisée, portant sur 3 127 patients en arrêt cardiorespiratoire, sans cependant noter de bénéfice sur la mortalité à long terme [24].

La voie intratrachéale, intéressante dans les arrêts cardiaques préhospitaliers, peut constituer une voie d'attente de la voie veineuse, en sachant que les doses administrées doivent être supérieures aux doses intraveineuses (0,1 mg·kg^{-1}), ainsi que la dilution (10 mL de sérum salé isotonique) pour favoriser l'absorption.

• *Manifestations graves de l'hypersensibilité de type I (choc anaphylactique, œdème de Quincke touchant les voies aériennes supérieures)*

L'adrénaline reste l'amine de choix en raison de sa triple action : effet α-constricteur luttant contre la vasodilatation intense et les troubles de la perméabilité capillaire, β2-stimulant (bronchodilatation et inhibition de la dégranulation des mastocytes) et β1-stimulant (augmentation du débit cardiaque). Le mode d'administration reste préférentiellement la voie intraveineuse, en sachant que la voie sous-cutanée ou intramusculaire peut être utilisée dans l'urgence. La posologie initiale, quelle que soit la voie utilisée, est de 0,2 à 0,5 mg, avec réinjections de 0,1 à 0,2 mg si besoin [2].

• *Choc septique*

Pour le choc septique, malgré ses effets délétères sur la circulation locorégionale, elle garde, selon les recommandations de la dernière conférence de consensus, une indication après échec du remplissage, de la dopamine et de la noradrénaline [55].

• *Collapsus circulatoire par vasoplégie (toxiques, rachianesthésie, etc)*

Lors de collapsus circulatoire par vasoplégie non contrôlé par le remplissage vasculaire nécessitant une utilisation temporaire de vasopresseurs, bien que l'éphédrine, puis la phényléphrine soient les vasopresseurs les plus utilisés dans ces indications, l'adrénaline garde un intérêt pour certains auteurs. Par rapport à la phényléphrine, un agoniste pur α-adrénergique, qui restaure la pression sanguine systolique, moyenne et diastolique au cours du traitement de l'hypotension secondaire à une rachianesthésie, mais qui diminue la fréquence et le débit cardiaque, l'adrénaline augmente la fréquence et le débit cardiaque ainsi que la pression artérielle systolique, mais ne restaure pas la pression moyenne et diastolique [12].

• *En milieu chirurgical*

En sortie de circulation extracorporelle, l'adrénaline peut être utilisée en perfusion intraveineuse pour permettre le sevrage de la circulation extracorporelle.

• *État de mal asthmatique grave*

Si la corticothérapie et le salbutamol se sont avérés insuffisants, l'adrénaline intraveineuse utilisée de façon temporaire permet parfois de rétablir une ventilation alvéolaire correcte.

Posologie

Débuter à 0,5 µg/kg/min puis augmenter progressivement en fonction de la réponse tensionnelle et de la surveillance hémodynamique.

NORADRÉNALINE

Catécholamine endogène très proche de l'adrénaline dont elle ne diffère que par sa fonction amine primaire, la noradrénaline présente une activité α-prédominante et une activité β1.

■ *Pharmacocinétique*

La noradrénaline n'est active que par voie parentérale. Son métabolisme est très rapide et ses effets sont dissipés quelques minutes après la perfusion.

■ *Propriétés pharmacodynamiques*

Effets hémodynamiques généraux

À faible dose, la noradrénaline n'exprime qu'un effet β1-stimulant ; elle élève le débit cardiaque par son action inotrope et chronotrope positive. Elle détermine une élévation modérée de la pression artérielle, sans élévation des résistances périphériques. Aux doses habituelles et élevées, au contraire, l'effet vasoconstricteur α l'emporte, l'élévation de pression est immédiate, importante et fugace. L'augmentation des résistances périphériques tend à réduire le débit cardiaque, bien que la veinoconstriction favorise le retour veineux.

Effets cardiaques

L'effet inotrope est inférieur à celui de l'adrénaline. Les effets chronotrope et dromotrope positifs sont contrebalancés par un réflexe vagal barosensible pouvant conduire à une bradycardie sinusale avec allongement de la conduction auriculoventriculaire. L'arythmogénicité de la noradrénaline est très importante et limite son utilisation. La consommation d'oxygène est augmentée et le débit coronaire varie peu ou augmente légèrement.

Effets vasculaires régionaux

La noradrénaline est un vasoconstricteur périphérique puissant entraînant une augmentation des pressions artérielles systolique et diastolique avec chute des débits dans les territoires splanchnique, hépatique, rénal et cérébral. Le débit sanguin rénal, la filtration glomérulaire et l'excrétion sodée baissent.

Elle élève les résistances pulmonaires. Quant aux effets métaboliques, ils sont comparables à ceux de l'adrénaline mais moins intenses.

Son action est dose-dépendante et sa demi-vie est de l'ordre de 4 minutes.

■ *Utilisation*

Présentation

La noradrénaline se présente sous forme de bitartrate de noradrénaline (Levophed®) en ampoules de 8 mg pour 4 mL.

Contre-indications

Ce sont les contre-indications habituelles des sympathomimétiques : association aux IMAO, aux digitaliques et aux anesthésiques halogénés.

Effets indésirables

Les plus dangereux sont :

– l'instabilité tensionnelle ;

– l'hyperexcitabilité avec troubles du rythme essentiellement supraventriculaire ;

– l'anxiété et la céphalée ;

– l'extravasation cutanée pouvant entraîner gangrène et nécrose, imposant son administration par voie veineuse centrale ;

– la vasoconstriction viscérale et l'hypoxie tissulaire qui en résulte, pouvant favoriser des troubles métaboliques et acidobasiques irréversibles.

Indications

Elles sont moins restreintes que celles de l'adrénaline :

– le collapsus par vasoplégie insensible au remplissage vasculaire ;

– le choc septique après échec du remplissage vasculaire et de la dopamine [55], voire, pour certains, en première intention (après remplissage vasculaire) dans la phase hyperkinétique du choc septique [40] ; dans ces indications, des difficultés de sevrage des catécholamines sont parfois retrouvées ; certains auteurs ont démontré, dans ces cas-là, l'intérêt de faibles doses d'hydrocortisone (100 à 300 mg/j) qui semblent compenser une insuffisance surrénale relative responsable de la dépendance aux amines de ces patients [9, 10, 11, 62] ;

– le choc cardiogénique n'ayant pas répondu à la dobutamine avec collapsus majeur.

Posologie

Débuter à 0,1µg/kg/min puis augmenter progressivement toutes les 10 à 15 minutes jusqu'à ce que les effets désirés (généralement une réponse de la pression systémique) soient obtenus ou des effets indésirables soient observés. En règle générale, dès que la pression artérielle systémique a dépassé 70 mmHg de moyenne, un autre traitement (par exemple dobutamine) est mis en route pour éviter de prolonger la perfusion de noradrénaline au-delà de 24 heures ou de recourir à des doses croissantes, afin d'éviter les complications d'une vasoconstriction intense et prolongée.

Sympathomimétiques d'activité α

PHÉNYLÉPHRINE

Distincte de l'adrénaline par l'absence d'un radical hydroxyle en « para », la phényléphrine est un stimulant α1 puissant, responsable d'une vasoconstriction artérielle et veineuse diffuse par action directe α-stimulante. Il existe un faible effet inotrope positif par stimulation des récepteurs α1 myocardiques. L'élévation des résistances vasculaires est à l'origine d'une hypertension artérielle, d'une chute du débit cardiaque et d'une baisse de la perfusion dans les territoires rénaux et splanchniques. Le pic hypertensif détermine un réflexe vagal qui explique la bradycardie sinusale induite par la drogue. N'ayant aucune action β1-stimulante, elle est dépourvue d'effet arythmogène et ce d'autant plus qu'elle possède un effet « quinidine-*like* ». Le travail cardiaque augmente par élévation de la postcharge. L'effet maximal est obtenu en 45 secondes et sa durée d'action est de l'ordre de 3 minutes.

La phényléphrine peut se présenter sous forme de chlorhydrate de phényléphrine (Néosynéphrine®) en ampoules de 1 mL contenant 5 mg.

La phényléphrine est contre-indiquée en cas d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque, d'artérite et de traitement par IMAO.

Sympathomimétiques d'activité β

SYMPATHOMIMÉTIQUES D'ACTIVITÉ β1 ET β2

■ *Isoprénaline*

L'isoprénaline est une catécholamine de synthèse, stimulant les β1 et les β2 récepteurs, dépourvue d'action α-stimulante, possédant une action inotrope, mais dont l'emploi est limité du fait de sa puissante action chronotrope positive. Longtemps utilisée en pratique, elle reste l'amine β-mimétique de référence, bien que ses indications actuelles se soient largement réduites.

Structure

L'isoprénaline ne diffère de l'adrénaline que par la substitution d'un radical isopropyle au radical méthyle de la fonction amine de la chaîne latérale.

Pharmacocinétique

L'isoprénaline est inactive per os, faiblement active par voie sublinguale ; la voie élective d'administration est la voie veineuse. Sa demi-vie plasmatique est brève, de l'ordre de 1 minute. Par aérosol, les effets respiratoires sont privilégiés mais les effets cardiaques persistent. L'isoprénaline traverse peu la barrière intestinale ; elle est inactivée principalement dans le foie par la catécho-O-méthyl-transférase (COMT), la MAO est peu active. Le métabolite méthoxy-3-isoprénaline conserve une faible activité agoniste β. Le métabolite terminal est l'acide vanylmandélique, éliminé dans les urines.

Propriétés pharmacodynamiques

- *Effets hémodynamiques généraux*

L'isoprénaline augmente le débit cardiaque de 20 à 30 %, elle abaisse les pressions artérielles moyennes et diastoliques et n'élève la pression systolique qu'aux doses moyennes ; à forte dose, la pression artérielle tend à baisser. La pression veineuse est augmentée. Ces effets sont la conséquence de la stimulation cardiaque β1 et de la vasodilatation artérielle β2 ; ils sont fugaces et s'épuisent rapidement ; ils varient en fonction des conditions de l'équilibre acide-base. Elle n'a aucun effet α.

- *Effets cardiaques (β1)*

Comme l'adrénaline, l'isoprénaline augmente la contractilité du myocarde et la vitesse d'éjection systolique. Cette action inotrope positive s'accompagne d'une action chronotrope positive très accentuée qui représente le facteur le plus important de l'élévation du débit cardiaque. Le temps de remplissage ventriculaire est réduit, le travail ventriculaire et la consommation myocardique en oxygène sont accrus. Le débit sanguin coronaire est augmenté grâce à une vasodilatation directe, provoquée par la drogue et indirecte (action des métabolites locaux) ; cependant, la baisse de pression artérielle tend à réduire la pression de perfusion coronaire et favorise un hémodétournement intracoronaire vers les zones de plus basse résistance à l'écoulement ; l'isoprénaline peut ainsi faire apparaître une ischémie myocardique.

L'effet chronotrope positif, beaucoup plus marqué que celui de l'adrénaline, s'exerce sur tous les foyers d'automatisme cardiaque mais préférentiellement sur le nœud sinusal. Cette tachycardie n'est pas freinée par un réflexe vagal. L'isoprénaline exerce également un effet dromotrope positif puissant, en particulier au niveau du nœud d'Aschoff-Tawara.

L'étude électrophysiologique met en évidence une élévation du potentiel de repos, une accentuation de la pente de dépolarisation diastolique spontanée du tissu de conduction, en particulier atrial et hisien, une diminution de la période réfractaire, surtout dans le nœud d'Aschoff-Tawara.

Ces effets sont contrebalancés par une action bathmotrope positive favorisée par l'ischémie et l'existence de territoires pathologiques à période réfractaire longue dans le tissu myocardique commun, à l'origine d'arythmie ventriculaire et de fibrillation.

- *Effets circulatoires régionaux (β2)*

L'isoprénaline est un vasodilatateur puissant. La relaxation des fibres musculaires lisses des parois artérielles est particulièrement marquée dans les muscles squelettiques striés, mais également dans les vaisseaux cérébraux, splanchniques et rénaux. Cette vasodilatation est proportionnelle à la richesse en récepteurs β de la paroi artérielle. Il en résulte une augmentation de la capacité vasculaire et une chute des résistances artérielles exposant à une baisse de la perfusion tissulaire, en particulier aux fortes doses. Ce phénomène est compensé par la stimulation cardiaque concomitante ou l'expansion volémique, qui assure l'élévation du débit sanguin. Ainsi, le débit sanguin rénal baisse chez le sujet sain mais augmente dans les chocs à bas débit.

- *Effets sur l'appareil respiratoire*

La stimulation des récepteurs β2 des fibres musculaires lisses bronchiolaires entraîne une puissante bronchodilatation. Elle accroît les débits expiratoires ainsi que la ventilation et réduit la capacité

résiduelle fonctionnelle. Elle inhibe la dégranulation des mastocytes. Les résistances artérielles pulmonaires baissent ; il existe une vasodilatation pulmonaire et bronchique, le shunt pulmonaire n'est pas modifié.

• *Effets métaboliques*

L'isoprénaline stimule la lipolyse adipocytaire (β1), la glycogénolyse hépatique, la sécrétion d'insuline (β2). Elle entraîne donc une hyperglycémie et une élévation des acides gras libres plasmatiques. La consommation d'oxygène et la calorigenèse sont augmentées.

Utilisation

• *Présentation*

L'isoprénaline se présente sous forme de chlorhydrate d'isoprénaline (Isuprel®) en ampoules injectables de 1mL pour 0,2 mg et en ampoules de 1 mg.

• *Contre-indications*

Comme pour l'adrénaline, l'association aux IMAO, aux digitaliques et aux α-bloquants est contre-indiquée.

• *Effets indésirables, toxicité*

L'isoprénaline peut entraîner un certain nombre d'effets indésirables tels que palpitations, tachycardie, douleurs angineuses, arythmie cardiaque, hypotension artérielle, bouffées vasomotrices, céphalées, vertiges, nécrose myocardique, mort subite et développement d'une tolérance liée à la régulation des récepteurs membranaires.

• *Interactions*

L'isoprénaline antagonise les effets des β-bloquants et entraîne une sensibilité accrue du myocarde aux digitaliques et aux anesthésiques généraux halogénés.

• *Indications*

– Bloc auriculoventriculaire complet responsable de pauses cardiaques avec syncopes : l'isoprénaline favorise la survenue d'automatisme ventriculaire de suppléance. Elle est utilisée en perfusion intraveineuse en attendant la pose d'une sonde d'entraînement électrosystolique.

– Torsades de pointe : là aussi dans l'attente de l'entraînement électrosystolique.
Dans ces deux cas, l'isoprénaline représente une mesure d'extrême urgence et ne saurait remplacer la pose d'une stimulation temporaire puis définitive selon le cas.

– Choc cardiogénique ou à composante cardiogénique : l'isoprénaline a longtemps été utilisée dans cette indication ; elle est actuellement remplacée par d'autres catécholamines ayant un coût énergétique moindre pour le myocarde. Certains auteurs la considèrent comme l'agent inotrope de choix dans le choc de l'embolie pulmonaire grave, en raison de ses propriétés vasodilatatrices qui tendent à diminuer la pression pulmonaire.

• *Posologie*

Dans le bloc auriculoventriculaire complet et les torsades de pointe : 1 mg dilué dans 250 mL de glucose à 5 %. Le débit de la perfusion est adapté en fonction de la réponse clinique au traitement. Dans certains cas où l'entraînement électrosystolique externe n'est pas indiqué (ablation de sondes de *pacemaker* infectées chez des patients dépendants), nous utilisons une perfusion continue à la seringue électrique dont la posologie est adaptée à la réponse souhaitée, permettant de surseoir plusieurs jours à plusieurs semaines à l'implantation de nouveau matériel.

SYMPATHOMIMÉTIQUES D'ACTIVITÉ β1

Dobutamine

Structure

C'est une catécholamine de synthèse élaborée à partir de la structure de l'isoprénaline. Elle ne possède pas de fonction hydroxyle en β, ce qui réduit l'effet chronotrope. Un radical hydroxyphénylbutyle secondaire remplace la fonction isopropyle de l'isoprénaline sur l'amine.

Pharmacocinétique

La dobutamine est inactive per os. Elle doit être administrée par perfusion intraveineuse continue. Sa demi-vie plasmatique est de 2 minutes. Elle est métabolisée au niveau du foie en 3-0-méthyldobutamine puis glycuroconjuguée et excrétée dans l'urine. L'existence d'un cycle entérohépatique n'a pas été confirmée chez l'homme.

Propriétés pharmacodynamiques

La dobutamine est essentiellement un stimulant β1 ; l'action stimulante β2 est très faible. Elle n'a aucune action indirecte par libération de noradrénaline à la différence de la dopamine.

• *Effets hémodynamiques généraux*

La dobutamine augmente le débit cardiaque de 50 à 80 % chez l'animal d'expérience sain ou présentant une ischémie myocardique et, chez l'homme, tant dans l'ischémie myocardique que dans les insuffisances ventriculaires et les syndromes de bas débit par altération de la fonction systolique. Elle modifie peu la pression artérielle aux doses modérées (10 µg/kg/min). Les résistances artérielles baissent peu et de façon proportionnelle à l'élévation du débit cardiaque. Un effet vasoconstricteur, supprimé par les α-bloquants, est observé à faible dose ; un effet vasodilatateur, supprimé par les β-bloquants, est observé à forte dose.

• *Effets cardiaques*

La dobutamine se distingue des autres catécholamines par son action essentiellement inotrope positive, tant sur l'animal d'expérience que chez l'homme. Elle améliore la contractilité selon une courbe dose-dépendante linéaire ; la dP/dt, l'éjection ventriculaire, la fraction d'éjection, le volume d'éjection systolique et le travail du ventricule gauche sont augmentés. La pression de remplissage du ventricule gauche tend à baisser, à la différence de la dopamine. Cette action inotrope, qui déplace la courbe de fonction ventriculaire vers le haut et à gauche, est quatre fois supérieure à celle de l'isoprénaline. Elle est retrouvée sur le cœur sain et au cours des défaillances ventriculaires droite et gauche. Elle persiste après l'arrêt du médicament et s'accompagne de modifications histochimiques du myocarde (élévation du rapport ATP/créatine).

L'effet chronotrope positif est peu marqué. Comparable à celui de l'isoprénaline sur cœur isolé, il n'est marqué, in vivo, qu'aux doses élevées et est majoré par une hypovolémie qu'il peut démasquer. En outre, la dobutamine modifie peu la conduction et est peu arythmogène. L'étude électrophysiologique révèle une faible élévation de l'automaticité du nœud sinusal, l'absence de modification de la conduction sinoatriale et ventriculaire, une accélération de la conduction tawarienne.

Par ses propriétés β-stimulantes, la dobutamine possède également un effet lusitrope positif (augmentation de la vitesse de relaxation) lié à une accélération du recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique et à une diminution de l'affinité de la troponine C pour le calcium [2, 13]. Cependant, cet effet est contrebalancé en clinique par l'effet délétère de la tachycardie sur le remplissage ventriculaire.

Le débit sanguin coronaire tend à augmenter grâce à l'amélioration du gradient diastolique de pression ventriculaire (baisse de la pression ventriculaire sans changement de la pression aortique) et à

l'absence de tachycardie. La perfusion myocardique est plus homogène, en particulier dans les couches sous-endocardiques ; la dobutamine tend ainsi à réduire l'ischémie et la taille des infarctus. La consommation myocardique d'oxygène croît parallèlement à l'inotropisme ; elle est moindre que pour les autres catécholamines en raison du faible effet chronotrope et des variations de la postcharge. Dans l'insuffisance ventriculaire gauche, la consommation myocardique en oxygène tend à décroître avec la réduction de la pression télédiastolique ventriculaire induite par la drogue.

- *Effets circulatoires régionaux*

La dobutamine n'a aucune action rénale propre [28] ; le débit sanguin rénal augmente avec le débit cardiaque et s'accompagne d'une élévation du débit urinaire et de l'excrétion sodée. La circulation hépatomésentérique semble peu modifiée. Au cours du choc septique, l'augmentation du débit sanguin splanchnique est proportionnelle à l'élévation du débit cardiaque induite par la dobutamine et entraîne une augmentation parallèle de la délivrance en oxygène au niveau splanchnique [32, 69] mais sans modification de la consommation splanchnique en oxygène alors même que la production hépatique de glucose diminue [57]. À forte dose, le débit sanguin des muscles squelettiques augmente notablement. Au niveau pulmonaire, la dobutamine tend à réduire les résistances vasculaires et augmente un peu le shunt. Au niveau de la circulation cérébrale, la dobutamine augmente au cours du choc septique le débit sanguin cérébral, proportionnellement à l'augmentation du débit cardiaque, mais sans variation de la consommation cérébrale en oxygène [6].

- *Effets métaboliques*

La dobutamine ne semble pas modifier notablement le métabolisme lipidoglucidique.

Utilisation

- *Présentation*

La dobutamine se présente sous forme de chlorhydrate de dobutamine (Dobutrex®) à 280 mg par flacon, ce qui correspond à 250 mg de dobutamine.

- *Contre-indications*

Les principales contre-indications sont l'hypertension artérielle, les cardiomyopathies obstructives et la fibrillation auriculaire non contrôlée.

- *Effets indésirables*

La dobutamine peut présenter un certain nombre d'effets indésirables tels que palpitations, angor, nausées, céphalées, tachycardie, arythmie, ischémie myocardique et poussée d'hypertension artérielle à doses trop élevées.

- *Indications*

La dobutamine est actuellement l'agent inotrope de choix des défaillances cardiaques aiguës quelle qu'en soit l'origine. Son utilisation dans le traitement des insuffisances cardiaques chroniques reste discutée.

– En traitement aigu.

  – Choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde : la dobutamine peut être associée aux vasodilatateurs en cas de surcharge pulmonaire importante. En effet, ceci permet une potentialisation de l'action sur le débit cardiaque et la pression capillaire pulmonaire. L'association aux vasodilatateurs à prédominance veineuse semble préférable à celle des vasodilatateurs mixtes. Cependant, dans les défaillances cardiaques à postcharge élevée, l'association au nitroprussiate de sodium, combinant un effet synergique sur le débit cardiaque et la performance ventriculaire peut être nécessaire, cette combinaison peut être salutaire pour attendre une contrepulsion diastolique et une intervention chirurgicale urgente.

  – Choc septique au stade hypokinétique où il existe une composante cardiogénique (avec pressions de remplissage ventriculaire gauche élevées), en association avec la dopamine qui reste la catécholamine de première intention, d'après les recommandations de la dernière conférence de consensus de 1996 [55], après échec du remplissage vasculaire. Dans cette indication, certains auteurs préconisent l'administration de faibles doses de dobutamine (5 µg/kg/min) en cas d'hypoperfusion tissulaire sous vasoconstricteurs (adrénaline ou noradrénaline) [18, 32, 36, 37, 69], sans nette preuve de son efficacité en termes de survie.

  – Poussée évolutive des cardiopathies non obstructives quelle que soit leur étiologie, rebelle au traitement digitalodiurétique. Outre le bénéfice immédiat que l'on peut obtenir sur les signes de bas débit et de surcharge pulmonaire, certains auteurs ont rapporté une amélioration fonctionnelle persistant après l'arrêt de la perfusion de dobutamine, qui pourrait être due à la correction des mécanismes physiopathologiques secondaires à l'insuffisance cardiaque (vasoconstriction périphérique, rétention hydrosodée) ou à la récupération fonctionnelle de couches myocardiques sous-endocardiques ischémiées par la forte tension intramurale.

  – Syndrome de bas débit cardiaque par altération de la fonction systolique et après correction de la volémie au décours de la chirurgie cardiaque.

– En traitement chronique.

Pour des raisons encore imparfaitement comprises, les effets hémodynamiques de la dobutamine semblent persister plusieurs jours, voire plusieurs semaines après l'arrêt de la perfusion ; de plus, un traitement par des perfusions discontinues sur de courtes périodes (inférieures à 72 heures) devrait permettre d'éviter la *down-regulation* des β-récepteurs. L'utilité et l'innocuité de ces cures intermittentes de dobutamine au cours des cardiomyopathies dilatées évoluées restent discutées. Dans un premier temps, ont été rapportés une amélioration fonctionnelle prolongée et un ralentissement de l'évolution permettant d'attendre une transplantation. Cependant, d'autres études, incluant un groupe placebo, font état d'une augmentation de la mortalité dans le groupe recevant les perfusions discontinues de dobutamine, les décès survenant électivement sous forme de mort subite, notamment pendant les perfusions, ce qui suggère un rôle arythmogène. Quoiqu'il en soit, si l'amélioration de la survie reste l'objectif principal du traitement de l'insuffisance cardiaque, en phase terminale, l'amélioration de la symptomatologie et de la qualité de vie sont des objectifs essentiels, justifiant pour certains, chez ces patients, l'utilisation de cure discontinue de dobutamine en l'absence de possibilité de transplantation cardiaque [48, 54].

La dobutamine a également été perfusée en continu, chez des patients ambulatoires, grâce à un système d'injecteurs portatifs analogues à ceux utilisés chez les diabétiques pour l'insuline. Là encore, les résultats sont divergents, encourageants pour certains, décevants pour d'autres [47]. En effet, alors même que les concentrations sanguines de dobutamine étaient maintenues constantes grâce au système de perfusion, l'efficacité thérapeutique ne persistait que quelques jours du fait du phénomène de tachyphylaxie.

- *Posologie*

Elle est généralement de 5 à 10 µg/kg/min en perfusion intraveineuse continue, des doses allant jusqu'à 20 µg/kg/min peuvent être parfois nécessaires. Mais la dobutamine en perfusion perd près de 20 % de son efficacité au bout de 72 heures, une *down-regulation* des récepteurs β-myocardiques étant induite par la dobutamine comme cela a pu être évoqué pour d'autres β-stimulants. L'augmentation des doses semble pallier cet inconvénient, du moins à court terme.

Dans l'avenir, l'utilisation de la dobutamine au cours des collapsus et chocs cardiogéniques pourrait être remise en cause par les

résultats de l'étude LIDO (*efficacy and safety of intravenous levosimendan in severe low-output heart failure*) qui a comparé, dans un essai en double aveugle, la dobutamine, utilisée à la dose de 5 à 10 μg/kg/min, au levosimendan, nouvel inotrope augmentant la sensibilité au calcium de la troponine [33]. En effet, après un suivi de 180 jours, la mortalité du groupe traité en aigu par dobutamine a été supérieure à celle du groupe ayant reçu le levosimendan. Si cette différence pourrait être secondaire à un effet hémodynamique plus marqué en aigu du levosimendan aux doses utilisées, certains y voient la traduction d'un effet délétère à long terme de l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire induite par la dobutamine qui pourrait compromettre la viabilité des cellules myocardiques.

Prénaltérol

Catécholamine de synthèse, active par voie orale, le prénaltérol est un agoniste direct spécifique des récepteurs β-adrénergiques. Son efficacité en traitement au long cours dans l'insuffisance cardiaque chronique restait discutée. L'effet inotrope positif semblait entraîner une meilleure tolérance à l'effort pendant quelques semaines dans les traitements prolongés. Cependant, les effets hémodynamiques bénéfiques se réduisaient dès le troisième mois de traitement du fait de la *down-regulation* des récepteurs β-myocardiques. Les essais avec le prénaltérol ont été interrompus devant la perte de son efficacité hémodynamique en traitement chronique et la découverte d'un effet carcinogène chez certains animaux.

AGONISTES PARTIELS β1 ADRÉNERGIQUES

Les agonistes partiels β-adrénergiques se comportent physiologiquement comme des β-stimulants lorsque le tonus sympathique endogène est normal ou bas (comme au repos), ils sont donc chronotrope et inotrope positifs, et comme des β-bloquants lorsque le tonus sympathique endogène s'élève (comme au cours de l'effort) ayant alors une action bradycardisante et légèrement inotrope négative. Deux molécules ont été développées : le xamotérol et le cicloprolol. Actives par voie orale, elles sont sélectives des β1-récepteurs et ont un effet agoniste de 30 à 50 % de celui de l'isoprénaline. Le principe de leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque paraissait séduisant. Ils antagoniseraient l'hypertonie sympathique endogène lorsque celle-ci est excessive par rapport à la situation hémodynamique du moment, prévenant une tachycardie inappropriée et une consommation d'oxygène trop importante, et, au contraire, stimuleraient les récepteurs β-myocardiques lorsque leur stimulation spontanée serait insuffisante. L'effet de l'administration au long cours d'agonistes partiels sur la densité des récepteurs β restait à établir, leur mécanisme d'action pouvant éventuellement limiter le phénomène de *down-regulation*. Cependant, dans l'insuffisance cardiaque sévère (stade III et IV de la New York Heart Association [NYHA]), un important essai multicentrique, randomisé, en double aveugle versus placebo, n'a retrouvé aucun effet bénéfique du xamotérol (200 mg deux fois par jour) par rapport au placebo chez les patients traités par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion-diurétique tant pour l'état clinique que pour les capacités à l'exercice [60]. Surtout, après seulement 13 semaines de traitement, la mortalité a été retrouvée significativement plus élevée (9,1 %) dans le groupe xamotérol que dans le groupe placebo (3,7 %), mettant un terme au développement de ce produit. Plus qu'un effet antagoniste β-adrénergique prédominant du xamotérol chez ces patients en insuffisance cardiaque sévère et donc au tonus sympathique le plus souvent élevé, c'est probablement l'effet agoniste β-adrénergique qui est en cause dans cet excès de mortalité, notamment la nuit. En effet, sur les enregistrements ECG-Holter, la fréquence cardiaque s'est révélée significativement plus élevée la nuit sous xamotérol que sous placebo [60]. Ces résultats décevants ont mis un terme au développement des agents β-agonistes partiels.

SYMPATHOMIMÉTIQUES D'ACTIVITÉ β2

Salbutamol

Pharmacocinétique

Le salbutamol est insensible à l'action de la COMT ; il est actif per os. L'efficacité est maximale au bout de 2 heures mais se prolonge 6 heures. L'inhalation réduit l'effet circulatoire et son action est sensible dès la quinzième minute.

Propriétés pharmacodynamiques

Le salbutamol est un stimulant spécifique des récepteurs β2. Les effets dominants sont une relaxation des muscles bronchiolaires et utérins. Les actions circulatoires résultent de la combinaison d'une vasodilatation artérielle, amenant une baisse des résistances périphériques, et d'une stimulation cardiaque liée à la présence de récepteurs β2 atriaux et ventriculaires. Cette action inotrope est potentialisée par les vasodilatateurs nitrés. L'effet arythmogène est faible, en revanche l'effet chronotrope positif n'est pas négligeable.

Utilisation

- *Présentation*

Le salbutamol peut se présenter sous forme de sulfate de salbutamol (Ventoline®) en ampoules injectables à 0,5 mg, en suppositoires à 1 mg, en aérosol-doseur à 20 mg et en comprimés à 2 mg.

- *Effets indésirables et interactions médicamenteuses*

Les effets indésirables du salbutamol sont communs aux autres médicaments de ce groupe. Il s'agit de tachycardie, palpitations, tremblements, céphalées, nervosité, vertiges et sueurs, de troubles métaboliques (hypokaliémie, hyperglycémie, cétogenèse, hyperlactatémie) et d'état de mal asthmatique en cas de surdosage.

Le salbutamol potentialise l'action des bases xanthiques. Il peut être associé aux anticholinergiques dans le traitement de l'asthme et aux corticoïdes qui potentialisent ou restaurent son effet bronchodilatateur.

- *Contre-indications*

Le salbutamol présente certaines contre-indications telles que l'association aux IMAO, aux antidépresseurs tricycliques, aux β-bloquants comme tous les sympathomimétiques β, l'insuffisance coronaire et l'hyperthyroïdie.

- *Indications*

Le salbutamol n'est plus actuellement utilisé pour son effet inotrope positif et vasodilatateur en cardiologie.

En pneumologie : traitement de la crise d'asthme (aérosol), de l'état de mal asthmatique (perfusion continue à la seringue électrique) ; traitement de fond du bronchospasme des bronchopathies chroniques.

En présence d'une hyperkaliémie sévère : la perfusion à la seringue électrique de 1 mg de salbutamol en 30 minutes permet, chez l'adulte, grâce au transfert intracellulaire de potassium, de diminuer la kaliémie dans l'attente d'un traitement étiologique.

Pirbutérol

Agoniste β2-prédominant, possédant une action β1-agoniste minime, actif par voie orale, le pirbutérol présente, comme le salbutamol, une activité cardiostimulante, vasodilatatrice et également bronchodilatatrice. Il augmente le débit cardiaque, musculaire et splanchnique. La baisse des résistances périphériques est deux fois plus importante que celle induite par la dobutamine, favorisant une baisse de la pression artérielle. L'action chronotrope et arythmogène est faible. Le pirbutérol n'augmente pas la demande d'oxygène. Per os, les effets apparaissent dès la 30e minute et se prolongent

5 heures. Les vasodilatateurs nitrés potentialisent son action en réduisant les pressions de remplissage. Les effets secondaires et les contre-indications sont les mêmes que ceux du salbutamol.

Divers travaux ont objectivé ses effets dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Cependant, si son efficacité en traitement aigu semble admise, son efficacité en traitement prolongé semble très réduite. En traitement aigu, à des doses de 0,4 mg/kg, il entraîne une amélioration de l'index cardiaque et une baisse des pressions de remplissage. Les résistances systémiques déclinent sans élévation du double produit et de la consommation d'oxygène. Toutefois, des effets ischémiants myocardiques ont été décrits et l'action sur le débit coronaire est controversée. L'efficacité de l'emploi prolongé de cette drogue est très discutée. Si certains travaux rapportent des résultats favorables avec une amélioration stable de la fraction d'éjection chez les répondeurs, d'autres études sont plus critiques, constatant après une amélioration hémodynamique transitoire un retour des paramètres aux valeurs de base en 2 à 4 semaines. Une *down-regulation* des récepteurs β est très probablement la cause de l'épuisement de ses effets à long terme. Le développement de ce produit a été arrêté.

Sympathomimétiques dopaminergiques préférentiels

DOPAMINE

Elle est présente dans de nombreux tissus périphériques et dans le système nerveux central et périphérique. Elle agit sur les récepteurs α et β ainsi que sur des récepteurs spécifiques dopaminergiques (DA) pré- et postsynaptiques. La mise en jeu des différents récepteurs est dose-dépendante et confère son originalité d'action à la dopamine.

Pharmacocinétique

La dopamine est inactive per os. Elle doit être administrée par perfusion intraveineuse. Elle ne franchit pas la barrière hématoméningée. Sa demi-vie plasmatique est brève (2 minutes). Elle est inactivée sous forme d'acide homovanillique ou d'acide vanylmandélique après transformation intraneuronale en noradrénaline.

Propriétés pharmacodynamiques

Effets hémodynamiques généraux

Ils n'apparaissent que pour des débits supérieurs à 4 µg/kg/min. Le débit cardiaque augmente, la pression artérielle systolique s'élève peu. La pression diastolique baisse. Les résistances artérielles ne s'élèvent qu'aux doses supérieures à 13 µg/kg/min. La pression veineuse est augmentée. La dopamine est moins puissante que l'isoprénaline pour élever le débit cardiaque et moins puissante que la noradrénaline pour élever la pression artérielle.

Effets cardiaques

L'action inotrope β est un effet direct et indirect par libération de noradrénaline. Cet effet est dose-dépendant. L'action chronotrope β, inférieure à celle de l'isoprénaline, est limitée par un réflexe vagal ; elle est importante pour les débits supérieurs à 10 µg/kg/min. Il n'y a pas d'accélération de la conduction ; l'arythmogénicité est favorisée par les fortes doses et par l'ischémie myocardique.

À faible dose, le débit coronaire est augmenté par une vasodilatation qui disparaît aux fortes doses, l'élévation simultanée des résistances artérielles et de la fréquence cardiaque tend alors à accroître la demande d'oxygène. La qualité de la perfusion myocardique est donc dose-dépendante. L'ischémie ou l'infarctus peuvent être aggravés. Les fortes doses élèvent la pré- et la postcharge du ventricule gauche, favorisant la survenue d'un œdème pulmonaire au cours de l'insuffisance ventriculaire gauche ; cet effet α prédominant est attribué à la baisse de sensibilité des récepteurs β déprimés par la stimulation sympathique chronique associée à l'insuffisance cardiaque chronique.

Effets circulatoires régionaux

Ils varient en fonction des territoires considérés et de la dose administrée. La stimulation dopaminergique vasodilatatrice est obtenue aux faibles débits : 1 à 5 µg/kg/min. La stimulation β apparaît aux débits supérieurs à 5 µg/kg/min et la stimulation α vasoconstrictrice (par effet indirect, par libération de noradrénaline) aux débits supérieurs à 10 µg/kg/min. La vasodilatation dopaminergique est particulièrement puissante sur la circulation rénale et splanchnique. La dopamine entraîne une baisse des résistances rénales, avec élévation du débit urinaire et de la natriurèse ; la natriurèse semble liée également à un mécanisme tubulaire direct. Les résistances artérielles baissent dans les territoires mésentérique et hépatique ; le débit sus-hépatique augmente plus que le débit cardiaque. Une stimulation β provoque une vasodilatation avec baisse des résistances dans les muscles squelettiques et la peau. Aux fortes doses, l'effet vasoconstricteur domine dans ces territoires. Elle élève les résistances artérielles pulmonaires et le shunt intrapulmonaire.

Effets métaboliques

La dopamine est lipolytique et peu glycogénolytique. Elle stimule la sécrétion du glucagon et de l'insuline (DA), de rénine (β) et de parathormone (DA). La sécrétion de prolactine et d'aldostérone est diminuée.

Utilisation

Présentation

La dopamine se présente sous forme de chlorhydrate de dopamine en soluté injectable en ampoules de 50 à 200 mg (Dopamine 200 Lucien®, Dopamine Nativelle®, Dopamine Pierre Fabre®).

Contre-indications

Ce sont les contre-indications habituelles des sympathomimétiques.

Effets indésirables

La dopamine présente un certain nombre d'effets indésirables tels que nausées, vomissements, tachycardie, douleurs angineuses, hypertension artérielle, céphalées et vasoconstriction cutanée avec nécrose en cas d'extravasation.

Interactions médicamenteuses

L'effet rénal est potentialisé par les diurétiques, en particulier le furosémide. L'association aux dérivés nitrés réduit les risques d'œdème pulmonaire et améliore la performance ventriculaire.

Indications

Au cours du choc cardiogénique, la perfusion de dopamine doit être initialement orientée vers le rétablissement d'une pression artérielle (> 60 mmHg) capable de restaurer une perfusion coronaire. Un autre agent (dobutamine ou dérivés nitrés) peut être ajouté pour obtenir une amélioration supplémentaire de l'hémodynamique et de la perfusion tissulaire. En fait, la dopamine voit actuellement cette indication décroître au profit de la dobutamine, l'association dobutamine-dopamine à « dose rénale » n'ayant jamais fait preuve de son efficacité en termes de fonction rénale vis-à-vis de la seule dobutamine [15, 28, 68, 70].

La dopamine est aussi l'agent de première intention pour certains chocs non cardiogéniques, en particulier ceux qui sont caractérisés par une vasodilatation et une dépression de l'inotropisme comme le choc septique. La dopamine représente une alternative raisonnable à la noradrénaline pour traiter l'hypotension et le choc provoqué par une grande vasoplégie (par exemple certaines intoxications).

Parce qu'elle stimule les récepteurs dopaminergiques à faible dose et élève le débit sanguin urinaire et la natriurèse, la dopamine a longtemps été utilisée comme « néphroprotecteur » dans les insuffisances rénales aiguës secondaires à des défaillances hémodynamiques ou en postopératoire. En fait, aucune étude contrôlée et randomisée n'a pu réellement mettre en évidence ce concept qui reste actuellement encore très controversé [4, 15, 28, 52, 61]. De plus, la grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques de dopamine pour une même dose adaptée au poids renforce l'hypothèse qu'il n'existe peut-être pas de « posologie rénale » [38, 49, 68, 70].

Comparaison des effets de la dopamine et de la dobutamine

Ces deux molécules ont été largement utilisées dans le traitement du choc et de l'insuffisance cardiaque aiguë. À cause de leurs effets respectifs, elles ont des indications différentes. Lors de la perfusion de dopamine, les effets vasoconstricteurs et inotropes prédominent sur l'action sur les pressions de remplissage. La dopamine était ainsi électivement indiquée chez les patients avec hypotension, oligurie, pressions de remplissage basses ou normales et des signes d'insuffisance circulatoire périphérique. La dobutamine s'emploie chez les patients avec pressions pulmonaires et diastoliques ventriculaires hautes, élévation de la postcharge et atteinte myocardique réduisant la contractilité.

Posologie

Elle est fonction de l'action préférentiellement désirée :

– effet dopaminergique rénal théorique : 2 à 4 µg/kg/min ;

– effet β-adrénergique cardiaque : 5 à 10 µg/kg/min ;

– effet α-adrénergique vasculaire : > 10 µg/kg/min.

En pratique, la dopamine est essentiellement indiquée à l'heure actuelle dans les insuffisances circulatoires aiguës d'origine septique.

DOPEXAMINE

Nouvelle catécholamine de synthèse, la dopexamine stimule les récepteurs β2-adrénergiques et DA1-dopaminergiques. Elle se différencie de la dopamine par son absence d'activité pour les récepteurs α-adrénergiques et sa faible activité pour les récepteurs β1-adrénergiques et DA2-dopaminergiques (effet indirect par inhibition de la libération de la noradrénaline).

■ *Mécanisme d'action*

Expérimentalement, chez l'animal, la dopexamine améliore le flux sanguin rénal, la diurèse et la natriurèse essentiellement par le biais de son activité agoniste des récepteurs DA1 dopaminergiques. Elle diminue la postcharge en entraînant une vasodilatation, notamment au niveau des vaisseaux des muscles squelettiques, grâce à son action sur les récepteurs β2-adrénergiques et améliore le flux sanguin des organes nobles. Elle possède une faible action inotrope positive qui semble liée à trois mécanismes : la potentialisation des effets de la noradrénaline endogène au niveau des récepteurs β1 cardiaques (par blocage de son recaptage ou facilitation de sa sécrétion par le biais de la stimulation des récepteurs β2 présynaptiques), une activation du baroréflexe et la stimulation des récepteurs β2-cardiaques. Ce dernier mécanisme semble prédominer en cas d'insuffisance cardiaque, les récepteurs β2-myocardiques étant moins sensibles au phénomène de la *down-regulation* que les récepteurs β1. En comparaison aux autres catécholamines, la dopexamine semble dépourvue de propriétés arythmogènes et est moins émétisante aux doses thérapeutiques.

■ *Pharmacocinétique*

Inactive par voie orale, la dopexamine doit être administrée en perfusion continue en raison de sa courte demi-vie (6 à 7 minutes) [19, 22, 45]. Elle est rapidement éliminée du sang par captage par les tissus, dont le foie où elle subit un métabolisme intensif. Les métabolites sont ensuite éliminés par voie hépatique et rénale. Elle ne traverse pas la barrière hématoméningée. Sa clairance est diminuée chez les patients présentant un état de bas débit cardiaque, en raison d'une altération du flux circulatoire hépatique, entraînant un allongement de sa demi-vie (11 minutes).

■ *Propriétés pharmacodynamiques*

Effets cardiaques et hémodynamiques

Chez l'insuffisant cardiaque, utilisée en traitement aigu par voie veineuse, la dopexamine augmente le débit cardiaque de manière dose-dépendante [17, 64], essentiellement par son effet vasodilatateur qui entraîne une diminution des résistances vasculaires systémiques, mais aussi par une action chronotrope et inotrope positive directe. Cet effet inotrope positif de la dopexamine, bien que moindre que celui obtenu avec la dopamine ou la dobutamine, est cependant généralement suffisant pour assurer le maintien de la pression artérielle moyenne, malgré la vasodilatation périphérique directe qu'induit ce produit. Cette amélioration hémodynamique se fait sans augmentation du coût métabolique : absence de modification de la consommation myocardique en oxygène, du débit du sinus coronaire et de la libération transmyocardique de noradrénaline. La fréquence cardiaque tend à augmenter de manière modérée, le plus souvent de manière non significative, sauf en cas d'utilisation de posologies élevées. La dopexamine diminue les pressions de remplissage ventriculaire gauche et les résistances vasculaires pulmonaires [1]. Elle semble moins soumise au phénomène de tachyphylaxie que la dobutamine, la *down-regulation* des récepteurs β affectant davantage les récepteurs β1 que les β2.

Effets circulatoires régionaux

La dopexamine augmente les débits sanguins hépatosplanchnique [41] et rénaux [3, 20, 30]. Dans le rein, la stimulation des récepteurs dopaminergique de type 1 (DA1) et, dans une moindre mesure, des récepteurs β2 contribue, par la vasodilatation des artères rénales, à l'augmentation du débit sanguin rénal [39]. De plus, la natriurèse et la diurèse sont accrues par l'activation des récepteurs DA1 des tubules rénaux.

■ *Utilisation*

Présentation

La dopexamine (Dopacard®) se présente sous forme de chlorhydrate de dopexamine en soluté injectable en ampoule de 50 mg (5 mL) et doit être diluée avant emploi.

Contre-indications

Ce sont les contre-indications habituelles des sympathomimétiques.

Indications

• *Insuffisance cardiaque aiguë*

– Comparaison des effets de la dopexamine et de la dobutamine.

Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère, par rapport à la dobutamine, les modifications des paramètres hémodynamiques, augmentation de l'index cardiaque et baisse des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires, observées avec la dopexamine sont obtenues davantage par un effet vasodilatateur que par un effet inotrope positif [31]. Le double produit (fréquence cardiaque × pression artérielle), reflétant la consommation myocardique en oxygène, augmente beaucoup moins sous dopexamine que sous dobutamine. À des doses produisant des augmentations similaires du débit cardiaque, la dopexamine augmente ainsi significativement moins la consommation myocardique en oxygène que la dobutamine [34]. La dopexamine améliore significativement plus la fonction rénale. Elle est moins soumise au phénomène d'échappement thérapeutique que la dobutamine [3].

– Comparaison des effets de la dopexamine et de la dopamine.
Chez l'insuffisant cardiaque, la dopexamine exerce une action inotrope positive moins puissante que la dopamine, et améliore essentiellement l'index cardiaque en diminuant les résistances vasculaires systémiques [35]. Aux doses élevées, contrairement à la dopamine, la dopexamine n'induit aucune vasoconstriction [29].
La dopexamine peut ainsi représenter une alternative à l'association dobutamine-dopamine à dose néphrologique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë.

- *Choc septique*

Du fait de ses propriétés vasodilatatrices, l'utilisation de la dopexamine en première intention dans le choc septique est peu indiquée. Cependant, l'association à d'autres catécholamines de faibles doses de dopexamine comme « protecteur rénal et splanchnique » peut paraître séduisante. Récemment, plusieurs études ont étudié l'intérêt de cette association avec des résultats contradictoires ne permettant pas à l'heure actuelle de retenir cette indication [7, 41, 42, 65, 67].

- *En périopératoire*

L'administration périopératoire de faibles doses de dopexamine dans la chirurgie lourde abdominale semble avoir un effet anti-inflammatoire sur les muqueuses gastro-intestinales et améliorer l'oxygénation tissulaire splanchnique [8, 14]. Mais là aussi, les résultats sont mitigés [44, 66].

En chirurgie cardiaque, la dopexamine semble également avoir un intérêt à la fois hémodynamique général et sur les circulations régionales [5, 21, 27, 59, 63].

Posologie

En perfusion intraveineuse continue, la dopexamine au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë est débutée à la dose de 0,5 µg/kg/min puis est augmentée à la quinzième minute à 1 µg/kg/min. La vitesse de perfusion peut ensuite être progressivement augmentée de 1 µg/min par intervalles de 10 à 15 minutes jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal, sans dépasser 6 µg/kg/min. Chez la majorité des patients, la dose optimale est comprise entre 1 et 4 µg/kg/min.

AUTRES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

L'activité agoniste plus ou moins spécifique sur les récepteurs dopaminergiques est une propriété intéressante de diverses molécules dérivées de la dopamine et actives par voie orale.

■ *L-dopa*

La L-dopa, précurseur de la dopamine, utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, développe une action inotrope et rénale par le biais d'une transformation lente en dopamine sous l'action d'une enzyme, la dopadécarboxylase. Utilisable per os, sa durée d'action est de 4 à 6 heures. Son efficacité hémodynamique semble limitée et ses effets indésirables ne sont pas négligeables.

■ *Ibopamine*

Dérivé utilisable par voie orale de la dopamine (ester disobutyrique de la N-méthyldopamine), l'ibopamine stimule les récepteurs DA1 et DA2 dopaminergiques et les récepteurs β2-adrénergiques. Son impact est essentiellement rénal et cardiaque et sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 8 heures.

Par sa double action inotrope et vasodilatatrice, l'ibopamine a démontré son efficacité dans l'insuffisance cardiaque. En traitement aigu, elle augmente l'index cardiaque de 30 % et diminue de manière significative les résistances vasculaires systémiques et les pressions de remplissage ventriculaire gauche. L'efficacité d'un comprimé est comparable à celle d'une dose intraveineuse de dopamine de 2 à 4 µg/kg/min. En traitement prolongé, notre équipe a constaté, chez des insuffisants cardiaques en classe III ou IV de la NYHA, une amélioration de la fraction d'éjection isotopique de 20 % en moyenne, sans effet arythmogène. Chez les insuffisants cardiaques en stade II ou III de la NYHA, en comparaison au placebo, l'ibopamine entraîne une amélioration de la durée de l'exercice, maintenue pendant les 6 mois de traitement, avec une bonne tolérance. En fait, en traitement prolongé de 1 an, le maintien de l'efficacité de l'ibopamine sur les signes fonctionnels semble essentiellement dû à ses propriétés vasodilatatrices, systémiques, viscérales et rénales, alors que son action inotrope positive diminuerait avec le temps.

L'essai randomisé, multicentrique PRIME II, qui avait pour but d'étudier ses effets sur la survie chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, a été interrompu précocement en raison d'un plus grand nombre de décès observés dans le groupe ibopamine (25 %) par rapport au groupe placebo (20 %), mettant un terme au développement de cette drogue [25, 46].

■ *Fénoldopam*

Agoniste DA1 dopaminergique spécifique, actif par voies veineuse et orale, le fénoldopam semble dépourvu d'activité α- et β-adrénergique. Une action directe sur les récepteurs β-adrénergiques reste discutée. Son impact est essentiellement rénal. Administré par voie veineuse en perfusion continue chez l'insuffisant cardiaque, il entraîne une diminution marquée des résistances artérielles systémiques et une augmentation du débit cardiaque ; mais ces effets hémodynamiques bénéfiques disparaissent en quelques heures malgré la poursuite du traitement. Administré par voie orale, ses effets hémodynamiques sont, là encore, transitoires et de courte durée. L'élévation du débit cardiaque induite par le fénoldopam serait en fait de mécanisme réflexe. Chez l'hypertendu, son action vasodilatatrice, à l'origine d'une baisse tensionnelle, entraîne une activation des systèmes neurohormonaux avec augmentation des taux plasmatiques de noradrénaline, d'activité rénine plasmatique et d'aldostérone, associée à une tachycardie [23]. Il est donc peu probable qu'il s'agisse d'un médicament efficace et bien toléré en traitement chronique de l'insuffisance cardiaque.

Conclusion

À court terme, par voie intraveineuse, les catécholamines et les sympathomimétiques directs de synthèse, dobutamine, dopamine et dopexamine, représentent le traitement de base des défaillances cardiaques aiguës et de nombreuses insuffisances circulatoires d'origine périphérique. Dans ces situations, notamment lors de l'insuffisance cardiaque aiguë, où l'hypertonie sympathique est insuffisante pour rétablir une hémodynamique satisfaisante, leur utilisation est efficace et généralement bien tolérée ; au-delà de quelques jours de perfusion un phénomène d'échappement peut cependant apparaître.
Au long cours, par voie orale, l'emploi des agonistes β1-adrénergiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique s'est en revanche avéré décevant du fait d'une tolérance médiocre et surtout d'une perte de leur efficacité liée au phénomène de « down-regulation » des récepteurs β1-myocardiques, peu d'études à long terme faisant état d'une amélioration de la fonction ventriculaire gauche avec ces produits. La plupart des molécules synthétisées n'ont pas été commercialisées et ont vu leur développement clinique interrompu. Le développement de nouvelles molécules stimulant préférentiellement les récepteurs β2-adrénergiques ou dopaminergiques n'a pas non plus abouti à la commercialisation de nouveaux agents inotropes actifs par voie orale. L'effet délétère sur la survie du traitement chronique par les médicaments stimulant les récepteurs β-adrénergiques myocardiques a conduit certains à discuter l'intérêt même de majorer l'inotropisme. En effet, il est possible que ce soit l'augmentation du calcium intracellulaire induite par ces agents qui compromette la viabilité des cellules myocardiques.